

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

⑮ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift
⑪ DE 3047784 A1

⑤ Int. Cl. 3:
C 12 N 5/00
A 01 N 1/02
A 61 K 35/14
B 01 L 7/00

⑳ Aktenzeichen:
㉔ Anmeldetag:
㉕ Offenlegungstag:

P 30 47 784.0-41
18. 12. 80
1. 7. 82

Erfindereigentum

DE 3047784 A1

㉑ Anmelder:
Forschungsgesellschaft für Biomedizinische Technik, 5100
Aachen, DE

㉒ Erfinder:
Antrag auf Nichtnennung

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤4 Verfahren und Vorrichtung zum Erwärmen von in einem flachen Kunststoffbeutel eingefrorenen Suspensionen oder Lösungen

DE 3047784 A1

18. 11. 66

3047784

Forschungsgesellschaft für
Biomedizinische Technik
Goethestraße 27/29
5100 Aachen

80/13829-Hf

Patentansprüche :

1. Verfahren zum Erwärmen von in einem flachen Kunststoff-
beutel eingefrorenen wässrigen Suspensionen oder Lö-
sungen von lebender Zellsubstanz (Gefriergut),
5 dadurch gekennzeichnet,
a) daß der Kunststoffbeutel mit dem Gefriergut zwischen
zwei auseinanderfahrbare Heizplatten gelegt wird,
durch die nach deren Zusammendrücken das Gefriergut
auf eine vorgewählte Temperatur erwärmt wird,
10 b) daß durch gleichzeitig mit dem Erwärmen bewirkte
Schwenkbewegungen der Heizplatten dem Gefriergut
eine den Wärmeübergang beim Schmelzen erhöhende
Konvektion aufgeprägt wird,
c) und daß schließlich die Kunststoffbeutel mit dem
15 geschmolzenen Gefriergut, wenn dieses die vorge-
wählte Temperatur erreicht hat, zwischen den dann
wieder auseinandergefahrenen Heizplatten entnommen
wird.
- 20 2. Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens nach
Patentanspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,
daß die Vorrichtung aus zwei wahlweise gegeneinander
bewegbaren, zur Aufnahme eines Gefriergut enthaltenden
25 Kunststoffbeutels (1) dienenden Heizplatten (2a, 2b)
besteht, deren Heiztemperatur vorwählbar ist und die
von einem über einer feststehenden Grundplatte (15)
bewegbaren Halteelement (14) getragen werden, das
durch eine Schwenkvorrichtung (6, 7) rhythmisch ellip-
30 senförmig schwenkbar ist.

ORIGINAL INSPECTED

18.12.80

3047784

- 2 -

- 1 3. Vorrichtung nach Patentanspruch 2,
dadurch gekennzeichnet,
daß an der Vorrichtung Meßeinrichtungen (20, 21,
22) vorgesehen sind, die während des Erwärmungs-
5 prozesses die Oberflächentemperatur sowohl an den
Heizplatten (2a, 2b) als auch außen an dem Kunst-
stoffbeutel (1) ermitteln.
- 10 4. Vorrichtung nach Patentanspruch 3,
dadurch gekennzeichnet,
daß zur Messung der Oberflächentemperatur des
Kunststoffbeutels durch die eine Heizplatte (2a)
Oberflächenfühler hindurchgeführt sind, die fe-
dernd gelagert auf die Oberfläche des Kunststoff-
15 beutels (1) drücken.
- 20 5. Vorrichtung nach Patentanspruch 3,
dadurch gekennzeichnet,
daß mechanisch wirkende Taster (22) vorgesehen
sind, die federnd auf den das Gefriergut enthal-
tenden Kunststoffbeutel (1) drücken und ein Sig-
nal auslösen, wenn das Gefriergut vollständig ge-
schmolzen ist.
- 25 6. Vorrichtung nach Patentanspruch 3,
dadurch gekennzeichnet,
daß Meßeinrichtungen vorgesehen sind, die bei
Erreichen der vorgewählten Temperatur das Ausei-
nanderfahren der beiden Heizplatten und das Ab-
30 heben des Gefriergutes von der unteren Heizplatte
(2b) veranlassen.

10.12.60

3047784

- 3 -

- 1 7. Vorrichtung nach Patentanspruch 3,
dadurch gekennzeichnet,
daß jede Heizplatte aus einer thermisch und
elektrisch isolierenden Kunststoffplatte (19)
5 besteht, auf die eine Heizleiterbahnplatte (18)
aufgeklebt ist, auf der zunächst eine dünne
Heizleiterplatte (17) und dann noch eine Kupfer-
platte (16) aufgebracht ist.

10

15

20

25

30

35

18.10.80

4.

3047784

Forschungsgesellschaft für
Biomedizinische Technik
Goethestraße 27/29

80/13829-Hf

5100 Aachen

Verfahren und Vorrichtung zum Erwärmen von
in einem flachen Kunststoffbeutel eingefrorenen
Suspensionen oder Lösungen.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren und Vorrichtungen
zum Erwärmen von in einem flachen Kunststoffbeutel ein-
gefrorenen Suspensionen oder Lösungen von lebender Zell-
substanz, wie z.B. menschliche Blutkonserven, die nach-
stehend als Gefriergut bezeichnet sind.

Bei einem bekannten derartigen Verfahren ist für die
rationelle Anwendung von tiefgefrorenen, lebenden Blut-
zellen bzw. für die rationelle Erstellung von Kryoglo-
bulinen die Verwendung größerer Einheiten von ca. 50 -
500 g Masse und die Verwendung dünner plattenförmiger
Proben üblich, die eine Schichtdicke von ca. 5 - 10 mm
aufweisen. Bei Verwendung solcher Platten kann eine
einheitliche Temperaturänderungsrate, d.h. Temperatur-
änderung mit der Zeit, in den Grenzen von ca. 10 % für
nahezu die gesamte Probenmasse, außer der Randzone, er-
halten werden. Üblicherweise werden die Lösungen, von
denen hier die Rede ist, in einen Kunststoffbeutel ge-
füllt, verschweißt und in an sich bekannter Weise in
einem plattenförmigen Halter gefroren.

18.12.60

3047784

- 2 - 5.

- 1 Der Erwärmungsprozeß sollte von der Temperatur-
änderungsgeschwindigkeit her in der gleichen
Größenordnung wie der Frierprozeß liegen, anzu-
streben ist jedoch eine deutlich raschere Erwärmung
5 als der Kühlrate entspricht. Dadurch kann verhin-
dert werden, daß eine Devitrifizierung und damit
bei Zellen, z.B. intrazelluläres Eis, auftritt.
Damit während des Erwärmungsvorganges kein sich
ungünstig auswirkender Temperaturgradient zwischen
10 dem in der geometrischen Mitte der Platte befind-
lichen Eisblock und der erwärmten Außenzone auf-
tritt, wird bei dem bekannten Verfahren dem Medium
im Inneren des Beutels durch Schütteln eine erzwunge-
ne Konvektion aufgeprägt. Dadurch wird einerseits der
15 Wärmeübergang an das schmelzende Eis erhöht, ander-
seits eine Überhitzung wandnaher Teilchen der wäß-
rigen Lösung vermieden.

Bisher wird zum Erwärmen der Probe wie folgt verfahren:

- 20 - Einbringen der plattenförmig in einen Beutel einge-
frorenen Probe in ein Wasserbad von z.B. 40° C;
- Aufrechterhalten der Plattenform der schmelzenden
25 Probe während des Prozesses durch spezielle Halter
bzw. Container;
- Bewegen der Probe mit einer Frequenz von etwa 4 Hz
bei einer Amplitude von ca. 8 cm in longitudinaler
30 Richtung;
- Nach Erreichen einer aus experimentellen Befunden
bekannten vorgegebenen Zeit Entnahme der Beutel aus
dem Wasserbad;

18.10.80

3047784

- 3/-6.

- 1 - Der Beutel wird, falls die Probe vollständig aufgetaut ist, abgetrocknet und der weiteren Verwendung zugeführt.
- 5 Die Nachteile dieser bekannten Art von Erwärmungsverfahren sind folgende :
 1. Die zum Auftauen erforderliche Verweilzeit im Wasserbad hängt stark von der Masse der Probe ab. Schon geringe, in der Praxis übliche Schwankungen der Masse um einen festgestellten Mittelwert haben zur Folge, daß die nach dem Tauen gewünschte Temperatur der Probe, z.B. +4°C, bedeutend über- oder unterschritten wird. Auch ist häufig eine nicht vollständige Abschmelzung des Eises in der Probe festzustellen, was für die Qualität des Materials empfindliche Einbußen zur Folge haben kann.
 2. Die Bedienung kann nur durch speziell geschultes, qualifiziertes Personal erfolgen, da die Positionierung der plattenförmig in einem Beutel eingefrorenen Probe beim Eintauchen in das Wasserbad so schnell wie möglich vorgenommen werden muß, weil der Tauprozess in diesem Moment bereits mit voller Wirkung einsetzt. Die dann entstehende Flüssigkeit in der Probe deformiert die Probe bei mangelnder Fixierung. Die rasche Positionierung ist auch von Bedeutung, da mit Beginn der Flüssigkeitsbildung bereits die erzwungene Konvektion in der Probe einsetzen muß.
 3. Ein spezieller Halter oder Container, der die Probe in der Plattenform hält, ist für die Dauer des Erwärmungsprozesses erforderlich. Dieser Umstand erfordert entweder bereits das Lagern der Probe in

18.12.80

3047784

- 4 - 7.

- 1 entsprechenden Containern, was den Aufwand je Probe beträchtlich erhöht, oder das Einbringen der Probe in einen Container oder Halter erst in der tiefkalten Atmosphäre, was mit den bekannten Schwierigkeiten (Vereisung, ungewollte Erwärmung der Probe, Erfrierungsgefahr für die Hände des Personals), insbesondere bei der im medizinischen Bereich üblichen Lagerung in Flüssigstickstoff, verbunden ist.
- 5
- 10 4. Die erforderliche Abtrocknung der Probe bringt zusätzlichen Zeitverlust und Arbeitsaufwand. Die Abtrocknung ist unbedingt erforderlich, weil üblicherweise nachfolgende sterile Handhabung vorauszusetzen ist; Wasserreste an entsprechenden Ein- oder Aus-
- 15 laßstutzen machen die Sterilität zunichte.

- Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, die Nachteile des bekannten Verfahrens zu vermeiden und ein Verfahren zu schaffen, das das Erwärmen von in
- 20 einem flachen Kunststoffbeutel eingefrorenen wässrigen Suspensionen oder Lösungen in einfacher, aber doch sicherer Weise ermöglicht. Diese Aufgabe ist gemäß der Erfindung durch das in dem Patentanspruch gekennzeichnete Verfahren gelöst.
- 25 Dieses Verfahren wird in folgender Weise durchgeführt: die plattenförmig je in einem Beutel eingefrorenen Proben werden mit Hilfe elektrischer Wärme durch Wärmeleitung aufgewärmt. Dazu werden die Proben zwischen zwei Metallplatten eingebracht, die durch elektrischen
- 30 Strom beheizt werden. Die Oberflächentemperatur T_{OH} dieser Heizplatten wird auf einen vorgebbaren Wert eingestellt, der im Bereich von 40 ° C oder höher liegen kann. T_{OH} wird mit Hilfe einer geeigneten, an sich bekannten Regelung auf diesem Wert gehalten, wobei eine
- 35 maximale Abweichung im Bereich von 1°C vom eingestell-

10. 12. 01. 75

- 5-8.

3047784

- 1 ten mittleren Temperaturwert zugelassen wird. Während
des Aufwärmprozesses wird weiterhin die Oberflächen-
temperatur T_{OB} außen am Kunststoffbeutel gemessen, die
als Indikator für die Temperatur T_I im Beutel verwen-
5 det wird. Dazu ist lediglich die Kenntnis der thermi-
schen Eigenschaften der jeweils den Beutel bildenden
Kunststoff-Folie notwendig, woraus die Temperaturdif-
ferenz zwischen T_I und T_{OB} mit den Gesetzen der Wärme-
übertragung berechnet werden kann; die Differenz liegt
10 in der Größenordnung von $5^{\circ}C$. Die Beutel-Oberflächen-
temperatur T_{OB} wird ebenfalls vorgegeben und für die Been-
digung des Aufheizvorganges verwendet: sobald T_{OB} er-
reicht ist, werden die Heizplatten von der Probe ent-
fernt. Zusätzlich wird dem Gefriergut während des Er-
15 wärmungsprozesses eine erzwungene Konvektion aufgeprägt,
indem das gesamte System "Heizplatte / Gefriergut" mit
einer entsprechenden Relativbewegung versehen wird.
Zur Erhöhung des Wärmeübergangskoeffizienten an der
Phasengrenze "eisförmig - flüssig" im teilweise aufge-
20 tauten Material wird eine spezielle Bewegung in der
Weise aufgeprägt, daß eine Strömung der Flüssigkeit,
z.B. vornehmlich parallel zur Eisfront erfolgt. Dazu
wird das System Gefriergut - Heizplatte z.B. ellipsen-
förmig bewegt. Die Bewegungsfrequenz liegt im Bereich
25 1 - 10/s, die Auslenkung bei 5 - 20 cm.

Die Vorzüge dieses Verfahrens sind vielfältig und für
das angestrebte Ziel der Qualitätsverbesserung und
Qualitätsreproduzierbarkeit von ausschlaggebender Be-
30 deutung. Es erfüllt die Forderungen nach definierter
Temperatur im aufgewärmten Gut, nach Sicherheit in der
Handhabung und nach Unabhängigkeit von der genauen
Masse des Gefriergutes.

18. 12. 60

3047784

- 8-9.

- 1 Eine technische Ausgestaltung kann z.B. in folgender Weise vorgenommen werden:
- Der Kunststoffbeutel mit dem gefrorenen Gut 1 (Abb. 1, 4, 5) wird zwischen die auseinandergestellten Heizplatten 2a, 2b gelegt. Dadurch wird ein Kontakt durch eine Lichtschranke oder mechanisch geschlossen, wodurch der Stellmotor 3 über Ritzel 4 und Zahnstange 5 die Heizplatten zusammenfährt. Durch in Richtung des Hubes wirkende Federn 5b wird die Heizplatte definiert auf
- 10 den Kunststoffbeutel gepreßt. Ein Gelenk 5a am Ende der Zahnstange, als Verbindung zwischen Zahnstange und Heizplatte ausgebildet, ermöglicht die Anpassung der Heizplattenauflagefläche an nicht exakt planparalleles Gefriergut. Anschließend setzt der Schwenkmotor 6 über
- 15 Drehscheibe und Kurbelstange 7 bzw. Planetenrad 7b und Sonnenrad 7a das Halteelement 14 in Bewegung, wodurch in dem Gefriergut zu Beginn des Schmelzens eine erzwungene Konvektion in der vorstehend beschriebenen Weise erzeugt wird; dabei bewegt sich Halteelement 14
- 20 relativ zur Grundplatte 15. Gleichzeitig werden die Heizplatten auf die gewählte Temperatur T_{OH} erwärmt. Während des Prozesses werden in den Heizplatten 2a und 2b mit Hilfe von Thermofühlern 9, 10 und mechanischen Tastern 11 die Temperaturen der Heizplatten T_{OH} des
- 25 Gefriergutes außen am Folienbeutel T_{OB} und das fortlaufende Schmelzen des Eises durch den mechanischen Taster in Verbindung mit einer Längenmeßeinrichtung erfaßt. Die Thermoelemente sind aus Kupferkonstantan-Paarungen erstellt. In den Kupferplatten 16 (Abb. 2)
- 30 sind Fühler zur Messung von T_{OH} 20 eingelötet; zur Messung von T_{OB} sind Oberflächenfühler 21 durch die Heizplatte auf den Kunststoffbeutel durchgeführt und drücken federnd gelagert auf die Meßstellen, um eine weitgehend verfälschungsfreie Messung von T_{OB} zu ermöglichen. Der mechanisch wirkende Taster 22 ist eben-
- 35

18.12.80

3047784

- 7-10.

- 1 falls federnd auf das Gefriergut geführt, so daß er mit zunehmendem Schmelzen tiefer in die bereits flüssige Lösung eindringt. Ist kein Eis mehr vorhanden, durchmißt der Taster die volle Tiefe des Gefriergutes und betätigt eine akustische und optische Anzeige zum Hinweis auf das Ende des Schmelzprozesses. Der Aufwärmvorgang kann dadurch jetzt schon beendet werden. Ist die vorgewählte Temperatur T_{OB} als Indikator für die Gefrierguttemperatur erreicht, werden der Hubmotor 3 betätigt, die Platten auseinandergefahren und das Gefriergut gleichzeitig mit einem hochgefahrenen Korb 23 von der unteren Heizplatte abgehoben, um nach erfolgter Abschaltung der Heizplatte einen Nachheizeffekt auf den Beutel auszuschalten. Dann wird der Schwenkmotor 6 abgeschaltet und die Probe ist zur Weiterverarbeitung bereitgestellt.

- Die Heizplatten sind zur Vermeidung örtlicher Überhitzungen in folgender Weise aufgebaut (Abb.2) :
- 20 auf eine thermisch und elektrisch isolierende Kunststoffplatte 19 ist die Heizleiterplatte 18 aufgeklebt. Darüber ist eine dünne Heizleiterplatte 17 aufgebracht. Der Kontakt zum Gefriergut wird mit der Kupferplatte 16 hergestellt; durch deren extrem hohe Wärmeleitfähigkeit werden örtliche Wärmeübergangsunterschiede ohne nachteilige örtliche Temperaturerhöhungen ausgeglichen.

- Der Regelungsablauf innerhalb des Zusammenwirkens der mechanischen Elemente und des Regelsystemes ist dem Flußdiagramm Abb.3 zu entnehmen.

Die Vorteile des erfindungsgemäßen Verfahrens in der Anwendung auf zu erwärmende gefrorene wäßrige Lösungen sind :

18.12.80

3047784

- 8 - 1 1 .

- 1 1. Unabhängigkeit des Prozesses von der Probenmasse,
da eine geregelte Beheizung und eine geregelte Be-
25 endigung des Gesamtaufwärmprozesses erfolgt.
- 5 2. Vorgabe einer Guttemperatur und bei Erreichen
dieser Temperatur ist die Beendigung des Auftau-
vorganges möglich. Gerade diese Temperatur ist
für die sich anschließende Weiterverarbeitung des
Materials in vielen Fällen von entscheidender Be-
10 deutung für die gute Qualität, wie z.B. für den
Fall von Konzentraten lebender Blutzellen bekannt
ist.
- 15 3. Definierte erzwungene Konvektion in der Probe;
das sich dadurch ergebende Temperaturfeld in der
Probe ist in gewünschter Weise homogen, so daß
die schädigende Devitrifizierung oder Rekristalli-
sation mit Sicherheit vermieden werden kann, sowie
20 die damit verbundene Schädigung der Zellmembranen.
- 25 4. Kosten-, Zeit- und Sicherheitsgewinn, da kein spe-
zieller Container erforderlich ist, der sonst dem
Gefriergut die Plattenform während des Aufwärmpro-
zesses erhalten muß.
- 30 5. Einlegen des Beutels mit der gefrorenen Lösung
in die Aufwärmapparatur innerhalb kürzester Zeit
möglich; dadurch wird die Zeit des undefinierten
Erwärmens in der Umgebungsatmosphäre durch den
Kontakt zur Luft so kurz, daß keine Qualitätsein-
buße entsteht.
- 35 6. Durchführung des Erwärmungsprozesses durch Hilfs-
kräfte möglich, was in Hinsicht auf größer wer-
dende Personalknappheit im medizinisch-technischen

18.12.87

3047784

- 9/12.

1 Bereich immer ausschlaggebender für die Durchführbarkeit des Gesamtverfahrens ist.

5 7. Automatisierter, definierter Erwärmungsprozeß durch Regelung und Erfassung der Gut- und Heizplattentemperatur.

10 8. Kein Abtrocknen der Probe erforderlich und damit geringere Gefahr der bakteriellen Kontamination.

15 Aufgrund dieser Vorzüge ist das Erwärmungsverfahren besonders geeignet für empfindliche biologische Zellkonzentrate und für den Herstellungsprozeß von Kryopräzipitat aus Blutplasma oder Blutserum. Beispielsweise werden Konzentrate gefrorener menschlicher Knochenmarkzellen mit der Masse 150 g mit diesem Verfahren in 60 s von -196° auf $+4^{\circ}\text{C}$ erwärmt, wobei der äußere Wärmeübergangskoeffizient im Bereich von 200 - 600 W/qm K liegt und eine Heizleistung von 4 kW aufgebracht wird. Analog wird mit menschlichen Lymphozyten, Thrombozyten und Erythrozyten verfahren.

25 Die bisherige Praxis des Erwärmens unter Verwendung der beschriebenen Wasserbadtechnik ist für eine weitverbreitete Anwendung und zum Erhalt der gewünschten Qualität der betrachteten Substanzen nur bedingt geeignet. Beiden Faktoren wird mit dem erfindungsgemäßen Verfahren Rechnung getragen. Berücksichtigt man die wirtschaftliche Bedeutung der Erstellung der Kryoglobuline und die zunehmende Tendenz der Kliniken, Zellkonzentrate aus Blutkonserven pro Zellfraktion getrennt zu lagern und zu verabreichen, dann kann dem mit dem erfindungsgemäßen Verfahren zu erzielenden Fortschritt eine weitreichende Bedeutung zuge-
35 messen werden.

10.10.50

3047784

- 10 - 13.

- 1 Zusammenfassend wird noch auf folgendes hingewiesen:
Die Langzeitkonservierung wäßriger Suspensionen von
biologischen Zellen durch Tieftemperatur-Verfahren
hat heute einen festen Platz, insbesondere innerhalb
5 des medizinischen Bereiches, inne. Hier ist nicht
nur die Verwendung tiefgefrorener roter Blutkörperchen
zu erwähnen, deren Lagerhaltung und Bevorratung aus
verschiedensten Gründen, wie Einsatz bei Operationen,
Unfällen und Katastrophen, durchgeführt wird, sondern
10 in jüngster Zeit auch aussichtsreiche, völlig neuarti-
ge Anwendungen, die sich durch die Eigenspende, d.h.
die Spende aus der Konserve, für sich selbst ergeben.
So kann die Tumorthherapie durch Knochenmarkszellen ro-
ter Lymphozyten und periphere Blutstammzellen entschei-
15 dend verbessert werden. Ein noch größerer Bedarf an ge-
frorenen Einheiten von Blutplättchen, den Thrombozyten,
zeichnet sich bei hinreichender Qualität der gefrorenen
Konserve ab .
- 20 Ein wirtschaftlich möglicherweise noch bedeutenderer An-
wendungsbereich der Tieftemperatur-Verfahren in der An-
wendung auf wäßrige Lösungen oder Suspensionen ist die
Erstellung von Kryoglobulinen aus dem Blutplasma, d.h.
der zellfreien Flüssigkeit des Blutes, zur rationellen
25 Erstellung von Plasmaeiweißfraktionen, die für immuno-
logische Therapieformen oder zu vorbeugender Behandlung
benötigt werden.
- 30 Wesentliches Kriterium der Anwendbarkeit sowohl gefro-
rener Zellkonzentrate wie durch Tieftemperaturbehandlung
erstellter Kryoglobuline ist die bei Ende des Prozesses
erhaltene Qualität. In den letzten Jahren sind die Ein-
flußgrößen, die es zum Erhalt einer möglichst hohen Aus-
beute an lebenden Zellen bzw. purifizierten Globulinen
35 zu optimieren gilt, immer besser bekanntgeworden. Ins-

18.12.80

3047784

- 11 - 11

- 1 besondere kristallisiert sich heraus, daß eine strenge
Abhängigkeit von der
a) Abkühlrate und der
b) Erwärmungsrate
- 5 des Gefriergutes vorhanden ist. Weitere Faktoren kommen
hinzu, wie Zumischungsverfahren von Lösungen zum flüssi-
gen Gut, von das Gefrierverhalten des Gutes beeinflussen-
den Agenzien, wie z.B. Gefrierschutzmittel und auch Kon-
zentration und Packung der Zellen bzw. Globuline, um die
- 10 wichtigsten zu nennen. Entscheidenden Einfluß auf die
Ausgangsqualität des behandelten Gutes haben jedoch die
Parameter a) und b).

15

20

25

30

35

19.10.

Nummer:

Int. Cl. 3:

Anmeldetag:

Offenlegungstag:

3047784

C 12 N 5/00

18. Dezember 1980

1. Juli 1982

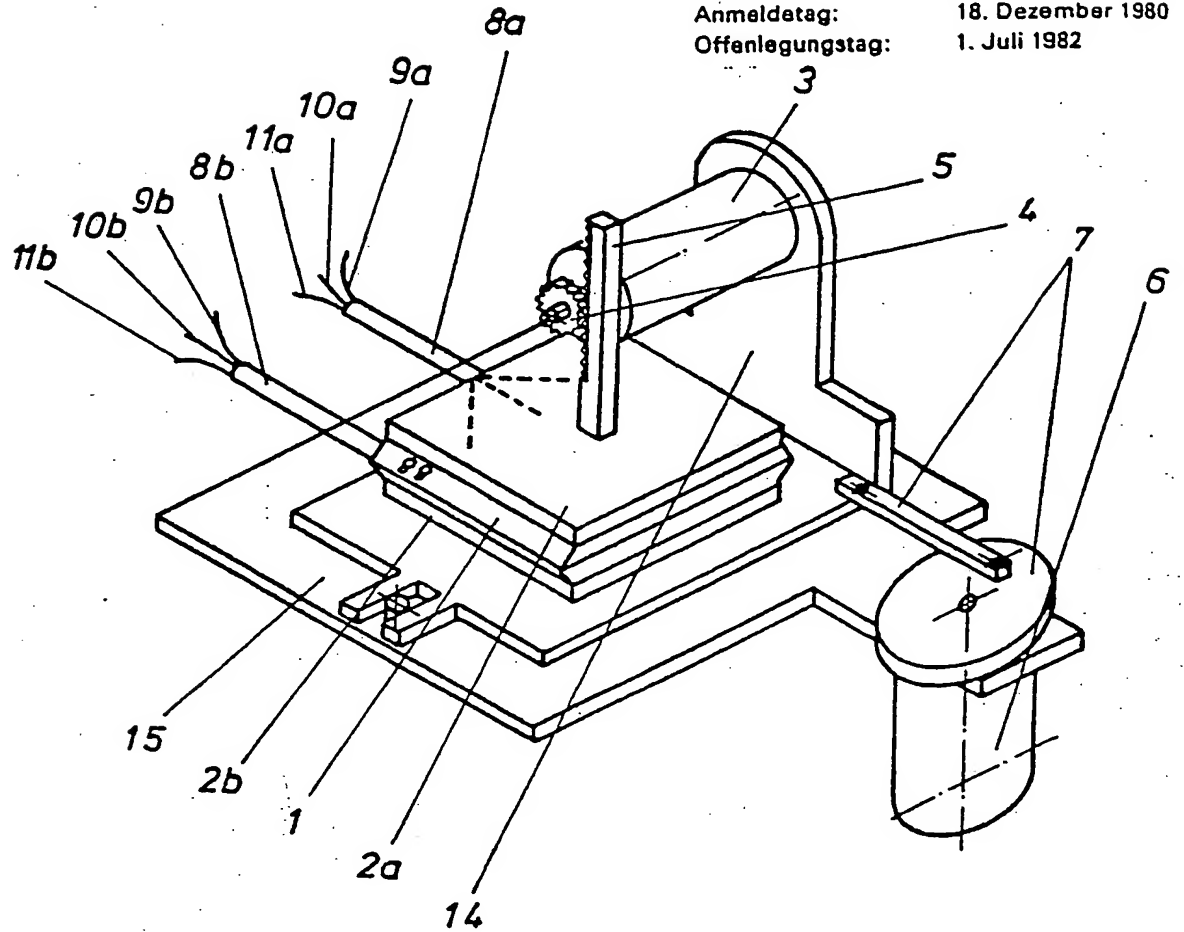
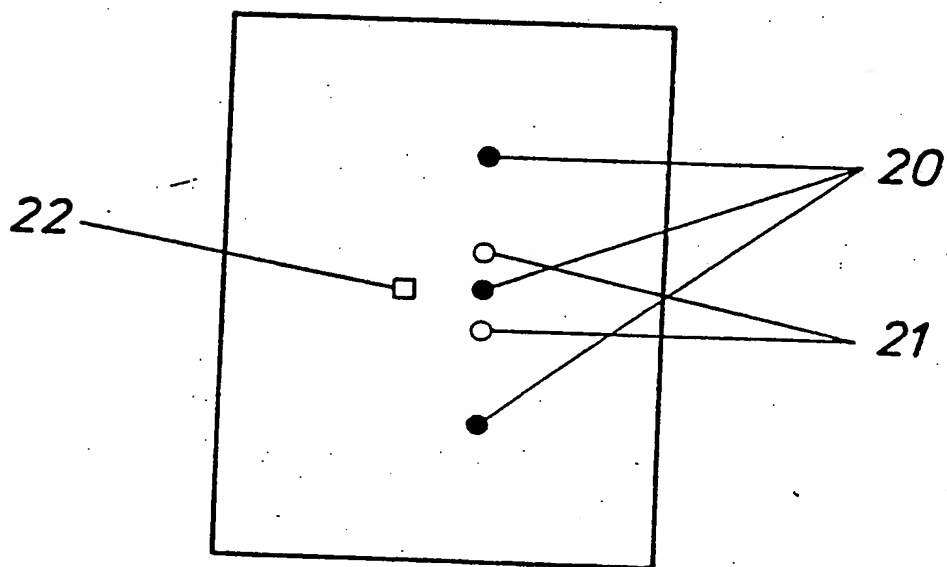
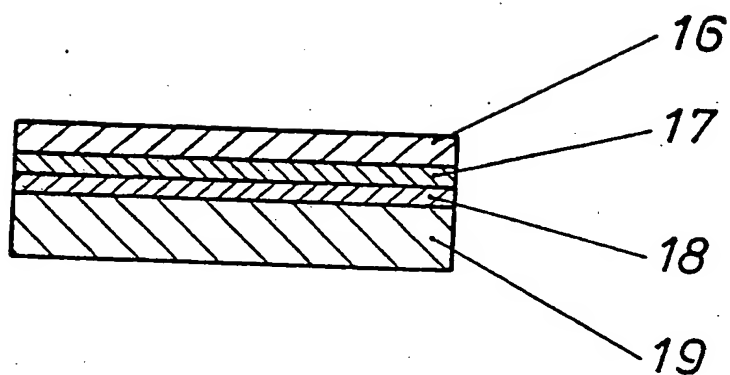


Abb. 1

15. 18.12.80 3047784



16.

18.12.80

3047784

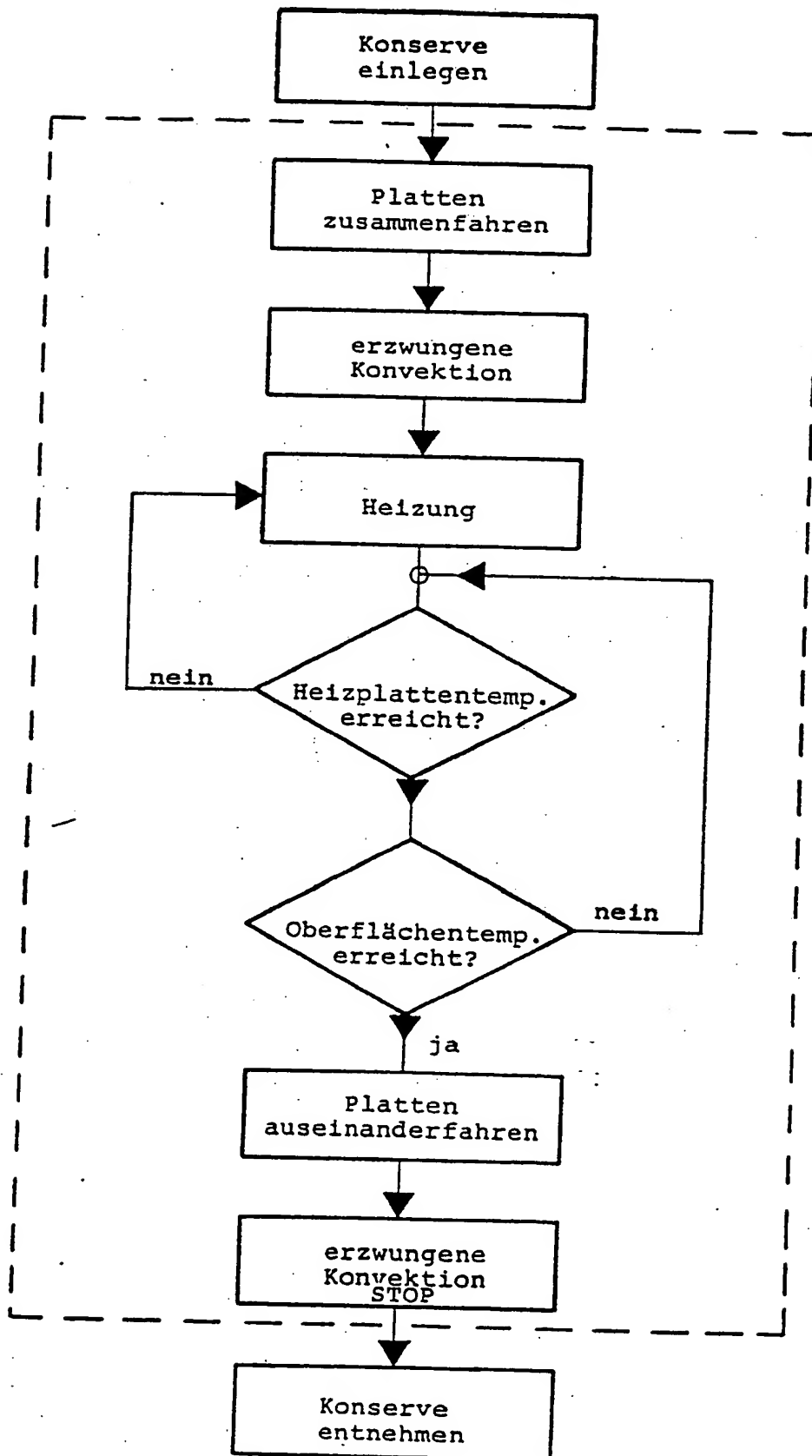


Abb. 3

17. 18. 12. 50

3047784

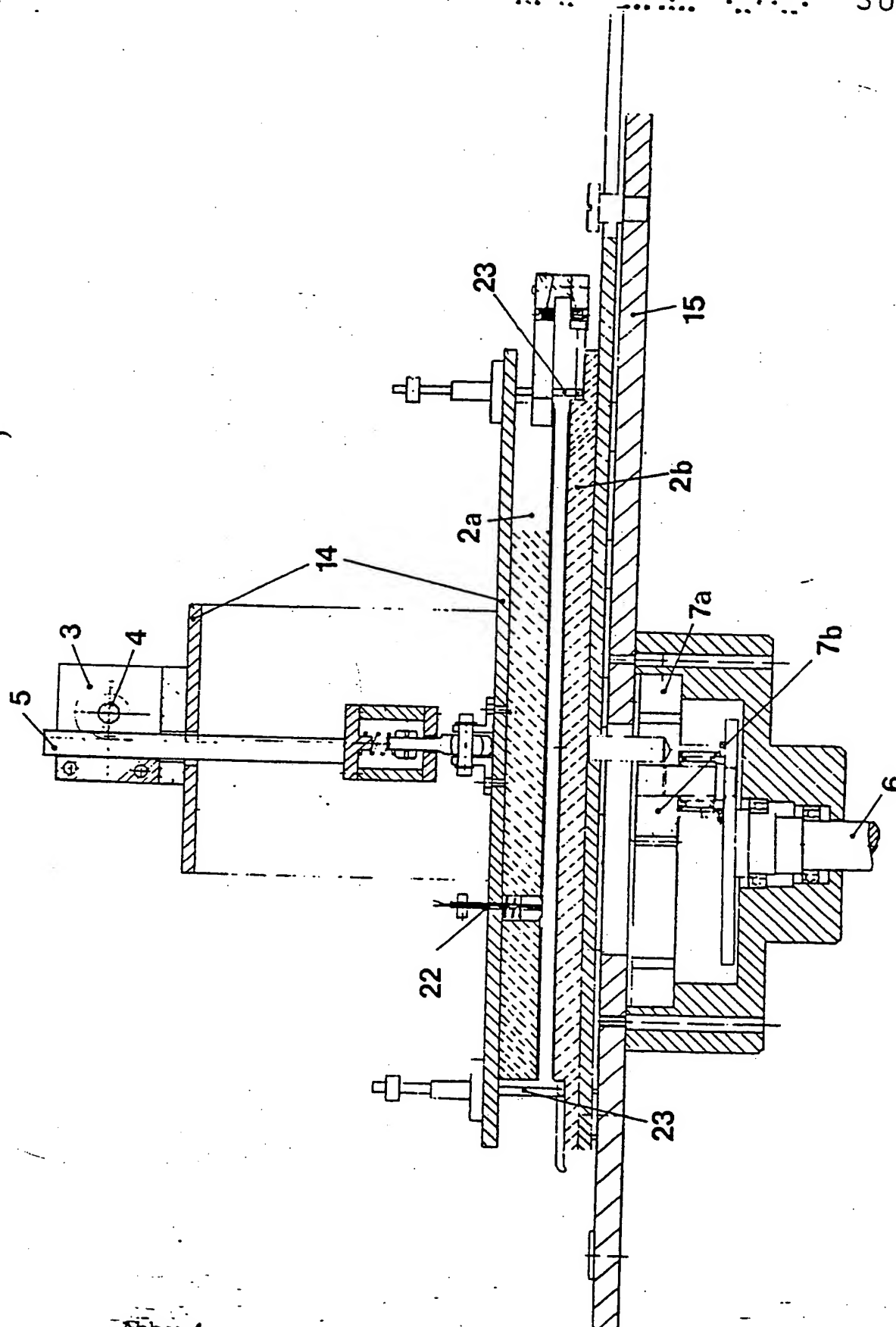


Abb. 4

18. 18. 10. 80 3047784

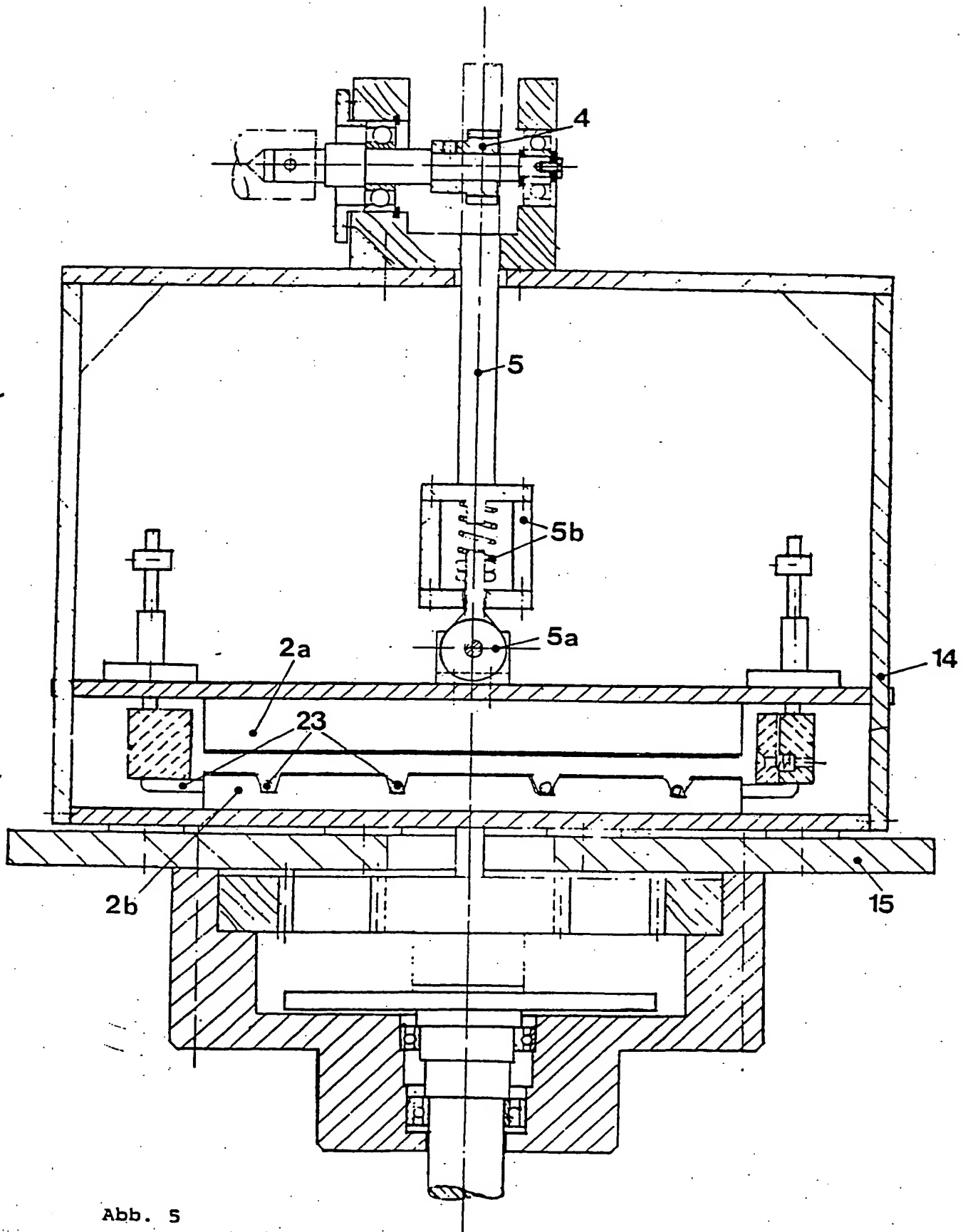


Abb. 5